

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 juin 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/058801 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07C 243/16**

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/003286

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :  
17 décembre 2004 (17.12.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0314796 17 décembre 2003 (17.12.2003) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :  
**ISOICHEM** [FR/FR]; 12, quai Henri IV, F-75004 Paris  
(FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3, rue Michel  
Ange, F-75016 Paris (FR). **UNIVERSITY CLAUDE  
BERNARD LYON 1** [FR/FR]; 43, boulevard du 11  
novembre 1918, F-69100 Villeurbanne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DELALU,  
Henri** [FR/FR]; 35, rue Bichat, F-69002 Lyon (FR). **CO-  
LAS-DURICHE, Cécile** [FR/FR]; 159, Chemin de Suzon,  
F-33400 Talence (FR). **BERTHET, Jacques** [FR/FR]; 23,  
rue Antoinette, F-69003 Lyon (FR). **LEURENT, Philippe**  
[FR/FR]; 1, Résidence de l'Ile, Chemin de la Loge, F-31400  
Toulouse (FR).

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR THE CONTINUOUS SYNTHESIS OF MONOALKYL-HYDRAZINES WITH A FUNCTIONALISED  
ALKYL GROUP

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE EN CONTINU DE MONOALKYL-HYDRAZINES A GROUPE ALKYLE FONCTION-  
NALISE

(57) Abstract: The invention relates to a method for the continuous synthesis of monoalkyl-hydrazines with a functionalised alkyl group. The inventive method is characterised in that it comprises a step consisting in demixing a solution containing the synthesised monoalkyl-hydrazine, by reacting an anhydrous amine with monochloramine, in an organic phase and an aqueous phase with the addition of anhydrous sodium hydroxide. The invention can be used to obtain perfect selectivity in relation to monoalkyl-hydrazine without the presence of the di- and tri-substituted forms thereof. According to the invention, the starting amine which has not reacted is collected and reused directly without any additional treatment.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de synthèse en continu de monoalkylhydrazines à groupe alkyle fonctionnalisé. Le procédé se caractérise en ce qu'il comprend une étape de démixtion la solution comprenant la monoalkyl-hydrazine synthétisée, par réaction d'une amine anhydre avec de la monochloramine, en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre. Le procédé mis au point permet d'obtenir une parfaite sélectivité au niveau de la monoalkylhydrazine sans la présence de ses formes di- et tri- substituées. L'amine de départ qui n'a pas réagi est récupérée et réutilisée directement, sans traitement supplémentaire.

WO 2005/058801 A1



---

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

## Procédé de synthèse en continu de monoalkyl-hydrazines à groupe alkyle fonctionnalisé

- 5 La présente invention concerne un procédé de synthèse en continu de monoalkyl-hydrazines à groupe alkyle fonctionnalisé.

Au sens de la présente invention, on entend par « monoalkyl-hydrazine » toute hydrazine de formule  $\text{NH}_2\text{-NH-R}$  dans laquelle R représente un groupe alkyle  
10 fonctionnalisé, c'est-à-dire comprenant au moins une fonction choisie dans le groupe constitué par une insaturation carbone-carbone (cas de l'allyle hydrazine) ou carbone-azote, un groupe hydroxyle (cas de la 2-hydroxyethyl hydrazine), un groupe alkoxy (cas de la 2-méthoxyethyl hydrazine) ou phénoxy (cas de  $\text{Ph-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-NH}_2$ ), un  
15 groupe acide carboxylique, une fonction amine tertiaire (cas de  $(\text{Me})_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-NH}_2$ ) ou un groupe phényle (cas de  $\text{Ph-CH}_2\text{-NH-NH}_2$ ).

Les monoalkyl-hydrazines, notamment l'allylhydrazine, sont des composés fréquemment utilisés comme intermédiaires dans la fabrication de médicaments.

A l'heure actuelle, les seules méthodes de synthèse décrites dans la littérature scientifique font appel à l'hydrate d'hydrazine  $\text{N}_2\text{H}_4$  et aux nitrosamines. Dans le cas  
20 particulier de la synthèse de l'allylhydrazine, la première méthode consiste à ajouter progressivement 1,28 moles de bromure d'allyle dans 8,96 moles de monohydrate d'hydrazine, ce qui correspond à un rapport molaire de 7. Au cours de l'addition, la température doit être maintenue inférieure à 40°C. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé sous reflux à 70°C pendant une heure. Après l'extraction à l'éther et distillation,  
25 on obtient un mélange constitué de 57% de monoallylhydrazine ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NHNH}_2$ ), 11% de diallylhydrazine ( $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NNH}_2$ ) et de triallylhydrazine. La mise en œuvre d'un rapport plus élevé diminue la quantité de monoallylhydrazine au profit de la diallylhydrazine (rendement en  $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NNH}_2$  de 34,6%). Les difficultés de l'allylation se situent au niveau de la non sélectivité et de la séparation de  
30 l'allylhydrazine dans les mélanges mono-, di-, tri-allylhydrazine / eau/  $\text{N}_2\text{H}_4$  (loffe B.V. et al. Zh. Org. Khim (1967) 3(6), 938-8). Une série de brevets (JP 93-256100 ; JP 93-

261194 ; JP 7118218 ; JP 7112963) faisant appel à différentes méthodes ont été déposés pour parvenir in fine à un composé de haute pureté.

Une seconde méthode de synthèse de l'allylhydrazine consiste en une nitrosation de l'allylamine à basse température (5°C) suivie d'une hydrogénation chimique (LiAlH<sub>4</sub>)  
5 du dérivé nitrosé (1-nitrosoallylamine) en milieu étheré. Le rendement réactionnel ne dépasse pas 42%. Cependant, le produit issu de la première étape doit être manipulé avec beaucoup de précautions à cause de sa toxicité (composé hautement cancérigène), ce qui pose industriellement des problèmes de mise en exploitation. De plus, l'utilisation de LiAlH<sub>4</sub> impose l'absence de traces d'eau, des réacteurs étanches et des  
10 solvants anhydres (éther diéthylique), ce qui a pour effet d'augmenter les risques d'inflammation du mélange réactionnel.

D'autre part, il est reconnu que pour la préparation de différentes hydrazines, on peut faire appel à la réaction dite de « Raschig », qui consiste à synthétiser la monochloramine par réaction de l'ammoniac sur une solution d'hypochlorite de sodium  
15 et à faire réagir la monochloramine formée sur une amine pour obtenir l'hydrazine correspondante. Ce procédé est assez difficile à mettre en œuvre parce qu'il nécessite deux étapes distinctes, la première réalisée à froid pour la synthèse de la monochloramine et la deuxième réalisée à chaud, pendant laquelle est effectuée la synthèse de l'hydrazine. Par ailleurs, la monochloramine doit se trouver en présence  
20 d'un excès suffisant d'amine dans les solutions intermédiaires de manière à éviter des réactions secondaires de dégradation, et par la suite le procédé exige toujours des quantités très importants de solutions à traiter. Cependant, ce procédé ne peut pas être appliqué pour la préparation de toutes les alkyl-hydrazines et surtout pas pour la préparation d'alkyl-hydrazines monosubstituées. En plus, le traitement des solutions de  
25 synthèse nécessite l'extraction de l'eau puis de l'amine, ce qui exige des opérations onéreuses.

Les inventeurs ont maintenant découvert un nouveau procédé de synthèse de monoalkyl-hydrazines, en particulier de l'allylhydrazine. Ce procédé mis en œuvre en  
30 continu est basé sur une transposition du procédé Raschig, et il consiste à préparer la chloramine par action de l'hypochlorite de sodium sur l'ammoniac à basse température, et ensuite, à faire agir la chloramine ainsi produite sur l'alkyl-amine en milieu

homogène ou hétérogène, puis à recycler l'amine et à extraire l'hydrazine formée. L'amine de départ peut être recyclée.

L'invention permet de disposer d'un procédé simple et économique pour l'obtention d'alkyl-hydrazines.

5

La présente invention a donc pour objet un procédé de synthèse en continu d'une monoalkyl-hydrazine de formule (I)



10 dans laquelle R représente indépendamment un radical alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alcynyle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alkyle linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> contenant au moins une fonction imino (-C=N-) ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié portant au moins un groupement fonctionnel choisi dans le groupe constitué par les radicaux OH, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C=NH, C≡N, phénoxy, COOH, COO-alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, phényle ou NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentant indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou formant  
15 un cycle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- a) synthétiser la monoalkyl-hydrazine de formule (I) dans un réacteur approprié en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 25 et 45°C une monochloramine avec une amine anhydre de formule NH<sub>2</sub>-R (II), R ayant la même signification que pour la formule (I) ; puis
- 20 b) démixer la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement afin que la température du milieu de démixtion ne dépasse pas les températures d'ébullition des composés ; et
- c) isoler à partir de la phase organique ainsi obtenue la monoalkyl-hydrazine de  
25 formule (I).

Lors de l'étape a), la monochloramine et l'amine anhydre de formule (II) sont avantageusement introduites de manière simultanée.

La synthèse de la monoalkyl-hydrazine de formule I dans l'étape a) est effectuée en milieu homogène ou en milieu hétérogène dans un réacteur approprié, qui est  
30 avantageusement un réacteur tubulaire agité. Le réacteur tubulaire permet d'éviter un contact entre la monoalkyl-hydrazine naissante et la monochloramine et ainsi il permet d'éviter une réaction d'oxydo-réduction entre ces deux réactifs. Le front réactionnel se

déplace le long du tube et la monoalkyl-hydrazine n'est plus en contact avec la monochloramine injectée à la base du réacteur.

Selon une variante avantageuse de l'invention, la concentration en ions hydroxydes dans le milieu de réaction de l'étape a) est comprise entre 0,3 et 0,8 mol.l<sup>-1</sup>.

- 5 Selon une variante avantageuse de l'invention, à l'étape a), le rapport molaire amine anhydre de formule II/monochloramine est compris entre 18 et 30, les bornes étant incluses. Le temps de réaction est variable et dépend de la température à laquelle s'effectue la réaction et du rapport des concentrations des réactifs. Par exemple, dans le cas de la synthèse de la monoalkylhydrazine, dans la gamme des rapports de concentrations donnée et à 25°C, le temps de réaction est de l'ordre de 2 à 10 minutes.

- 10 Selon une variante avantageuse de l'invention, préalablement à l'étape a) la monochloramine est alcalinisée dans un mélangeur par ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium dans le mélangeur soit compris entre 2 et 6%. Le mélangeur est avantageusement maintenu à  
15 une température comprise entre -10 et 5°C.

- Ainsi, selon cette variante de l'invention, la réaction de la monochloramine avec l'amine anhydre de formule (II) s'effectue en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à une température comprise entre 25 et 45°C. A la sortie du réacteur de l'étape a), c'est-à-dire en fin de réaction, la concentration en hydroxyde de sodium est inférieure à 0,3 mol/L. La concentration en soude ne doit pas être trop  
20 élevée sinon le mélange réactionnel risque de démixter par relargage. En cas de relargage, il faudrait alors faire intervenir un réacteur du type réacteur piston agité.

- Lors de la réaction de synthèse de la monoalkyl-hydrazine, de l'acide chlorhydrique est également formé. L'alcalinisation de la monochloramine, c'est-à-dire l'ajout d'une base  
25 forte telle que la soude, permet de neutraliser l'acide formé, afin d'éviter toute protonation locale de l'amine au moment du mélange et ainsi éviter la formation d'une monochloramine substituée, qui pourrait engendrer la formation d'alkyl-hydrazines di- ou tri-substituées. La quantité de base forte ajoutée doit être suffisante pour neutraliser tout l'acide formé. De plus, la vitesse de formation de l'hydrazine augmente avec  
30 l'alcalinité du milieu, ce qui n'est pas le cas des réactions de dégradation, telles que par exemple l'oxydation de l'hydrazine naissante par la chloramine.

La monochloramine, avantageusement alcalinisée, et l'amine anhydre de formule (II) sont de manière avantageuse introduites simultanément dans le réacteur. Les débits d'addition de l'amine anhydre de formule (II) et de la monochloramine sont tels que le rapport des concentrations molaires de l'amine hétérocyclique sur la monochloramine soit avantageusement compris entre 18 et 30, les bornes pouvant être incluses. Dans le cas de la synthèse de la monoallylhydrazine, la réaction de synthèse s'effectue en milieu homogène.

Lors de l'étape b), la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée est avantageusement telle que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35%, de préférence de 30%. Dans ces conditions, le milieu démixe en deux phases dont l'une concentre la quasi-totalité des molécules organiques, notamment la monoalkyl-hydrazine et l'amine initiale, dans la phase légère (phase organique). Ce traitement à l'hydroxyde de sodium permet par démixtion d'éliminer au moins 70 à 80% en poids, selon le caractère organique (nombre d'atomes de carbones) de l'amine et de la monoalkylhydrazine, avantageusement environ 85% en poids de l'eau présente dans le milieu réactionnel et d'extraire l'ammoniac formé avec les sels dans la phase inférieure (phase aqueuse). Le taux d'eau diminue avec le nombre d'atomes de carbones ou au contraire augmente s'il y a des groupes fonctionnels hydrophiles.

Dans le cas de la synthèse de l'allylhydrazine par exemple, la température du milieu de démixtion de l'étape b) ne doit pas dépasser 80°C.

L'étape c) comprend avantageusement les étapes successives suivantes :

- i) isoler l'amine anhydre de formule (II) qui n'a pas réagi et une solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
- ii) le cas échéant, purifier ladite solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule I.

La distillation, avantageusement conduite à pression atmosphérique, permet de récupérer en tête de colonne la totalité de l'amine anhydre de formule (II) initiale qui n'a pas réagi à une température de distillation égale ou légèrement supérieure à la température d'ébullition de ladite amine sans entraînement de la monoalkyl-hydrazine formée qui a une température d'ébullition plus élevée.

Ladite amine récupérée suite à l'étape i) est avantageusement réinjectée dans le réacteur de l'étape a). Ladite amine peut être réinjectée directement, sans traitement supplémentaire, au niveau du réacteur de l'étape a) où se forme la monoalkyl-hydrazine. La solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) est le cas échéant purifiée, avantageusement par distillation, qui peut être effectuée à pression atmosphérique. Cette distillation, appelée rectification finale, permet d'obtenir en tête de colonne un titre supérieur à 95%, avantageusement supérieur à 99%, en monoalkyl-hydrazine. Ladite distillation est éventuellement précédée d'une étape de démixtion en une phase organique et une phase aqueuse par ajout d'hydroxyde de sodium anhydre de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 30 et 50%. Cette étape de démixtion permet d'éliminer l'eau éventuellement encore présente dans la solution concentrée de monoalkyl-hydrazine obtenue suite à l'étape i).

La monochloramine introduite à l'étape a) est avantageusement préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

α) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis

β) faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape α), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine.

Au sens de la présente invention, on entend par l'expression milieu « faiblement alcalin » un milieu dont la valeur de pH est d'environ  $10 \pm 1$ .

Le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est avantageusement compris entre 2,5 et 3, les bornes étant incluses.

Le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est avantageusement compris entre 0,1 et 1,75, les bornes étant incluses, plus avantageusement il est d'environ 0,65.

Dans le cas où le réactif chloré mis en œuvre à l'étape α) est obtenu par dilution d'une solution d'hypochlorite haut titre à 100-120°chlorométrique, cette dilution présente



l'avantage de diminuer de 40% la teneur en chlorure de sodium. Ce traitement, favorable pour l'environnement, permet un refroidissement de la solution d'eau de Javel, sans risque de cristallisation jusqu'à -15°C.

- Le procédé mis au point, objet de la présente découverte, permet d'obtenir une parfaite
- 5 sélectivité au niveau de la monoalkyl-hydrazine sans la présence de ses formes di- et tri-substituées, ce qui est une des originalités majeures par rapport aux procédés faisant intervenir une alkylation. On peut considérer que le procédé de synthèse selon l'invention ne conduit jamais à des produits di- ou tri- substitués. En effet, le réactif aminant non substitué, en l'occurrence la monochloramine, cède son groupe  $\text{NH}_2$ - à
- 10 l'amine de formule (II) par substitution nucléophile de type  $\text{SN}_2$ . L'alkyl-hydrazine monosubstituée résultante conservera donc le même degré de substitution que l'amine précurseur. Ce procédé simple à mettre en œuvre évite les différents traitements antérieurs complexes d'isolement de la monoalkyl-hydrazine en présence de mélange  $\text{H}_2\text{O}-\text{N}_2\text{H}_4$ .
- 15 Le procédé de la présente invention permet donc non seulement la synthèse de la monoalkyl-hydrazine en continu, sans formation d'aucun intermédiaire toxique, mais il permet aussi l'obtention de ladite hydrazine avec un coût peu élevé.

- L'exemple donne, à titre non limitatif, une description détaillée de la mise en œuvre du
- 20 procédé de l'invention, procédé dont le schéma de principe est représenté figure 1.

Signification des abréviations utilisées :

- R1 : réacteur 1  
M : mélangeur  
R2 : réacteur 2
- 25 CD1 : colonne de distillation n°1  
CD2 : colonne de distillation n°2  
1 : allylamine anhydre  
2 : allylhydrazine  
3 : Solution eau+ $\text{NH}_3$ +NaCl+NaOH

**EXEMPLE : Préparation de la monoallylhydrazine en continu**

Toutes les quantités indiquées correspondent à une unité en régime et sont rapportées à un litre d'hypochlorite injecté.

- 5 Un litre d'une solution d'hypochlorite de sodium élaborée par dilution de 50% d'une solution d'hypochlorite de haut titre (100 à 120° chlorométrique, soit après dilution  $[\text{NaOCl}] = 2,14 \text{ mol.L}^{-1}$  ;  $[\text{NaCl}] = 0,85 \text{ mol.L}^{-1}$ ) et un litre de solution ayant une concentration en ammoniac de  $3,60 \text{ mol.L}^{-1}$  et en chlorure d'ammonium de  $2,38 \text{ mol.L}^{-1}$  sont introduits en continu dans un réacteur agité (R1) à raison de  $5 \text{ mL.min}^{-1}$  chacun  
10 (soit 6 g/min de solution d'hypochlorite à 48°chlorométrique et 5,05 g/min du mélange ammoniacal  $\text{NH}_3 + \text{NH}_4\text{Cl}$ ).

- La température au sein du réacteur est maintenue entre  $-8^\circ\text{C}$  et  $-11^\circ\text{C}$ , et le pH de la réaction est voisin de 10. A la sortie de R1, on obtient une solution de monochloramine de titre supérieur à  $1 \text{ mol.L}^{-1}$ , ce qui correspond à un rendement proche de 100% par  
15 rapport à l'hypochlorite de sodium.

- A la sortie de R1, la solution de monochloramine obtenue ci-dessus (2 litres) est alcalinisée par introduction en continu d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium (0,39 litre à 30% en poids) au sein d'un mélangeur M à double enveloppe maintenu à basse température entre  $-9^\circ\text{C}$  et  $-11^\circ\text{C}$ . L'homogénéisation est assurée par  
20 entraînement magnétique.

- La synthèse de la monoallylhydrazine est effectuée au moyen d'un agitateur tubulaire R2 agité. La monochloramine alcalinisée (2,39 litres), issue de l'enceinte de mélange M, et l'allylamine anhydre (3,25 litres soit 2,46 kg car la densité est de 0,760) sont introduits simultanément à la base du réacteur au moyen de pompes doseuses. Le débit  
25 de l'allylamine anhydre est de  $16,46 \text{ mL/min}$  et une partie de la réaction est effectuée en milieu homogène à  $35^\circ\text{C}$ . La concentration finale en NaOH au sortir de R2 est de  $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$ .

- Le présent procédé est caractérisé en ce que l'on ajoute, à la liqueur réactionnelle homogène (5,6 kg), de l'hydroxyde de sodium, selon un titre massique compris de  
30 préférence entre 30 et 40%, sous refroidissement de manière que la température ne dépasse pas  $45^\circ\text{C}$ . Dans ces conditions, on obtient deux phases dont l'une légère (environ 2 kg) contient la totalité des organiques, c'est à dire la monoallylhydrazine et

l'allylamine en excès. Ce traitement permet ainsi d'éliminer entre 80 et 85% en poids de l'eau présente dans les solutions de synthèse.

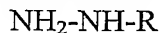
L'obtention de la monoallylhydrazine nécessite ensuite deux étapes successives :

- 5       - récupération de l'allylamine qui n'a pas réagi par distillation de la phase à la pression atmosphérique. On récupère environ 1,7 kg d'amine anhydre à une température de 52°C (colonne de distillation CD1), qui est réinjecté sans traitement dans le réacteur R2.
- 10      - Purification de la solution obtenue en pied de colonne (colonne de distillation CD2) après séparation par addition d'hydroxyde de sodium (40 à 50%). Avant purification, la phase légère a un titre en monoallylhydrazine au moins égal à 95%.

Après purification, on obtient de la monoallylhydrazine ayant un degré de pureté supérieur à 99%. Le rendement en monoallylhydrazine par rapport à l'allylamine consommée est supérieur à 80%.

## REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de synthèse en continu d'une monoalkyl-hydrazine de formule (I)



dans laquelle R représente indépendamment un radical alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alcynyle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> contenant une fonction imino (-C=N-) ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié portant au moins un groupement  
10 fonctionnel choisi dans le groupe constitué par les radicaux OH, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C=NH, C≡N, phénoxy, COOH, COO-alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, phényle ou NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentant indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou formant un cycle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- a) synthétiser la monoalkyl-hydrazine de formule (I) dans un réacteur approprié  
15 en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 25 et 45°C une monochloramine avec une amine anhydre de formule NH<sub>2</sub>-R (formule (II)), R ayant la même signification que pour la formule (I) ; puis  
b) démixter la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement  
20 afin que la température du milieu de démixtion ne dépasse pas les températures d'ébullition des composés ; et  
c) isoler à partir de la phase organique ainsi obtenue la monoalkyl-hydrazine de formule (I).

- 25 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, à l'étape a), le rapport molaire amine anhydre de formule II/monochloramine est compris entre 18 et 30.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le réacteur approprié utilisé à l'étape a) est un réacteur tubulaire agité.

30

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que préalablement à l'étape a) la monochloramine est alcalinisée dans un mélangeur par

ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 2 et 6%.

5 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le mélangeur est maintenu à une température comprise entre -10 et 5°C.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée lors de l'étape b) est telle que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35%.

10

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape c) comprend les étapes successives suivantes :

- 15 i) isoler l'amine anhydre de formule (II) qui n'a pas réagi et une solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
- ii) le cas échéant, purifier ladite solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I).

20 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ladite amine anhydre de formule (II) qui n'a pas réagi récupérée suite à l'étape i) est réinjectée dans le réacteur de l'étape a).

25 9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) est purifiée par distillation, ladite distillation étant éventuellement précédée d'une étape de démixtion en une phase organique et une phase aqueuse par ajout d'hydroxyde de sodium anhydre de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 30 et 50%.

30

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la monochloramine est préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

5           α) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis

10           β) faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape α), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse  
15 d'hypochlorite de sodium est compris entre 2,5 et 3.

12. Procédé selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est compris entre 0,1 et 1,75, avantageusement il est d'environ 0,65.

20

1/1

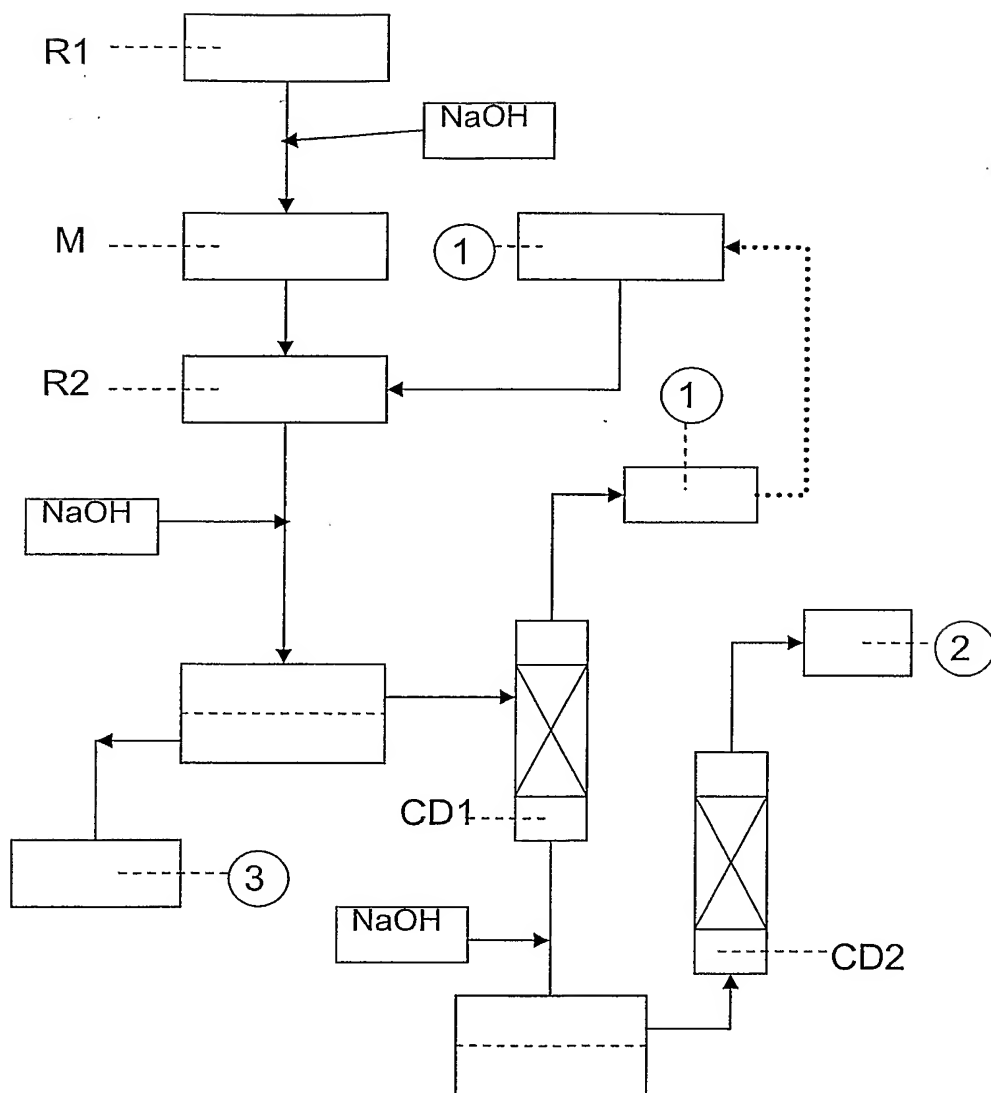


Figure 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/003286

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C243/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	GB 1 095 040 A (FMC CORP) 13 December 1967 (1967-12-13) examples III, IV, IX -----	1-12
A	FR 2 651 776 A (POUDRES & EXPLOSIFS STE NALE) 15 March 1991 (1991-03-15) the whole document -----	1-12
A	EP 0 462 016 A (ADIR) 18 December 1991 (1991-12-18) example 1 -----	1-12
A	L.H. DIAMOND AND L.F. AUDRIETH: "Preparation of N-Substituted Hydrazines from Amines and Chloramine" J. AM. CHEM. SOC., vol. 77, 1955, page 3131, XP002324928 Colonne 1, ligne 46 - colonne 2, ligne 7; colonne 2, lignes 33 - 42 -----	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

## \* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2005

Date of mailing of the international search report

29/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cooper, S



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/003286

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1095040	A	13-12-1967	US 3254952 A	07-06-1966
FR 2651776	A	15-03-1991	FR 2651776 A1	15-03-1991
			DE 4029119 A1	18-04-1991
			JP 2958351 B2	06-10-1999
			JP 3109367 A	09-05-1991
EP 0462016	A	18-12-1991	FR 2663324 A1	20-12-1991
			AT 185137 T	15-10-1999
			AU 630815 B1	05-11-1992
			CA 2044491 A1	15-12-1991
			DE 69131657 D1	04-11-1999
			DE 69131657 T2	11-05-2000
			DK 462016 T3	27-03-2000
			EP 0462016 A1	18-12-1991
			ES 2139573 T3	16-02-2000
			GR 3031339 T3	31-12-1999
			IE 912004 A1	18-12-1991
			JP 4279565 A	05-10-1992
			NZ 238526 A	26-05-1992
			OA 9365 A	15-09-1992
			PT 97953 A , B	31-03-1992
			US 5101040 A	31-03-1992
			ZA 9104567 A	25-03-1992

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/003286

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07C243/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
A	GB 1 095 040 A (FMC CORP) 13 décembre 1967 (1967-12-13) exemples III,IV,IX -----	1-12
A	FR 2 651 776 A (POUDRES & EXPLOSIFS STE NALE) 15 mars 1991 (1991-03-15) le document en entier -----	1-12
A	EP 0 462 016 A (ADIR) 18 décembre 1991 (1991-12-18) exemple 1 -----	1-12
A	L.H. DIAMOND AND L.F. AUDRIETH: "Preparation of N-Substituted Hydrazines from Amines and Chloramine" J. AM. CHEM. SOC., vol. 77, 1955, page 3131, XP002324928 Colonne 1, ligne 46 - colonne 2, ligne 7; colonne 2, lignes 33 - 42 -----	1-12

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 avril 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/04/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cooper, S

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/003286

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 1095040	A	13-12-1967	US 3254952 A	07-06-1966
FR 2651776	A	15-03-1991	FR 2651776 A1	15-03-1991
			DE 4029119 A1	18-04-1991
			JP 2958351 B2	06-10-1999
			JP 3109367 A	09-05-1991
EP 0462016	A	18-12-1991	FR 2663324 A1	20-12-1991
			AT 185137 T	15-10-1999
			AU 630815 B1	05-11-1992
			CA 2044491 A1	15-12-1991
			DE 69131657 D1	04-11-1999
			DE 69131657 T2	11-05-2000
			DK 462016 T3	27-03-2000
			EP 0462016 A1	18-12-1991
			ES 2139573 T3	16-02-2000
			GR 3031339 T3	31-12-1999
			IE 912004 A1	18-12-1991
			JP 4279565 A	05-10-1992
			NZ 238526 A	26-05-1992
			OA 9365 A	15-09-1992
			PT 97953 A ,B	31-03-1992
			US 5101040 A	31-03-1992
			ZA 9104567 A	25-03-1992